

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 公 開 特 許 公 報 ( A )

(11) 特許出願公開番号

特開平11-322948

(43) 公開日 平成11年(1999)11月26日

|  |                 |                                       |  |
|--|-----------------|---------------------------------------|--|
| (51) Int.Cl. <sup>9</sup><br>C 0 8 J 3/12<br>// C 0 8 L 101/00 | 識別記号            | F I<br>C 0 8 J 3/12<br>C 0 8 L 101/00 | Z  |
| 審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁)                                   |                 |                                       |  |
| (21) 出願番号  | 特願平10-126084    | (71) 出願人                              | 000004341<br>日本油脂株式会社<br>東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号 |
| (22) 出願日   | 平成10年(1998)5月8日 | (72) 発明者                              | 丸山 厚<br>神奈川県横浜市港南区日野6-11                   |
|  |                 | (72) 発明者                              | 石原 一彦<br>東京都小平市上水本町3-16-37                 |
|  |                 | (72) 発明者                              | 中林 宜男<br>千葉県松戸市小金原5-6-20                   |

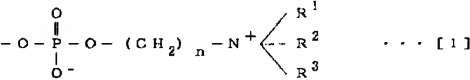
(54) 【発明の名称】 高分子微粒子およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 薬物運搬体として有用な生分解性、生体適合性を有する高分子微粒子とその製造方法を提供する。 \*

\* 【解決手段】 下記一般式(1)

【化1】

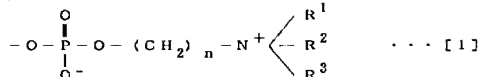


(ただし、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は、水素原子又は炭素数1〜4のアルキル基を示し、同一でも異なる基であってもよく、 $n$  は1〜4の整数を示す。) で表わされる側鎖を有する単量体を含む単量体組成物を重合してなる

重合体(A)と生分解性高分子(B)からなる高分子微粒子であって、重合体(A)が生分解性高分子(B)の表面に存在してなる微粒子。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (1)

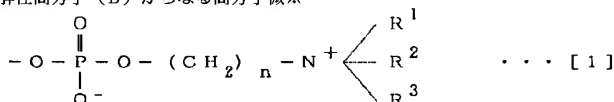


(ただし、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は、水素原子又は炭素数 1～4 のアルキル基を示し、同一でも異なる基であってもよく、 $n$  は 1～4 の整数を示す。) で表わされる側鎖を有する単量体を含む単量体組成物を重合してなる重合体 (A) と生分解性高分子 (B) からなる高分子微

※ 粒子であって、重合体 (A) が生分解性高分子 (B) の表面に存在してなる高分子微粒子。

【請求項 2】 下記一般式 (1)

【化 2】

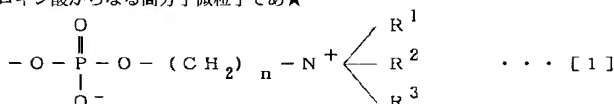


(ただし、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は、水素原子又は炭素数 1～4 のアルキル基を示し、同一でも異なる基であってもよく、 $n$  は 2 の整数を示す。) で表わされる側鎖を有する単量体を含む単量体組成物を重合してなる重合体 (A) とポリヒドロキシ酸からなる高分子微粒子であ

★ った、重合体 (A) がポリヒドロキシ酸の表面に存在してなる高分子微粒子。

【請求項 3】 下記一般式 (1)

【化 3】



(ただし、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は、水素原子又は炭素数 1～4 のアルキル基を示し、同一でも異なる基であってもよく、 $n$  は 1～4 の整数を示す。) で表わされる側鎖を有する単量体を含む単量体組成物を重合してなる重合体 (A) と生分解性高分子 (B) からなる高分子微粒子の製造方法であって、生分解性高分子 (B) を前記重合体 (A) の水溶液中に分散させることを特徴とする請求項 1 記載の高分子微粒子の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、高分子微粒子とその製造方法に関する。詳しくは、優れた生体適合性、安全性を有する高分子微粒子およびその製造方法に関する。さらに詳しくは、薬物運搬体として有用な高分子微粒子及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 必要な時に必要な場所に必要量の医薬品を投与するドラッグデリバリーシステム (DDS) の概念は、治療の効果、安全性の向上、患者への負担軽減の観点から非常に有効な手段であると考えられている。この DDS に用いられる薬物運搬体には、水溶性高分子、リポソーム、高分子微粒子、高分子ミセルなどが使用されている (有機合成化学協会誌、第 5 巻、第 5 号、430 頁、1997 年)。しかしながら、これらの

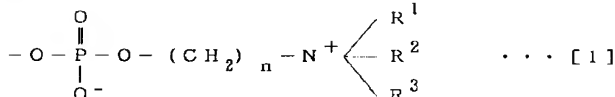
薬物運搬体の共通の課題は、生体の異物取り込み機構である細網内皮系への取り込みをいかに回避し、標的となる臓器や細胞に薬物を到達させるかという点である。この課題を解決するために、薬物運搬体の表面に親水性高分子を修飾させる試みがなされている。例えば、ポリエチレングリコールを修飾したりポソーム (FEBES Letter、第 284 巻、263 頁、1991 年)、ポリエチレングリコールとアスパラギン酸のブロック共重合体からなる高分子ミセル (Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems、第 9 巻、213 頁、1992 年)、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールの共重合体を吸着させた高分子微粒子 (FEBES Letter、第 167 巻、79 頁、1984 年) 等が知られている。これら親水性高分子修飾の薬物運搬体は、未修飾のそれと比較して血中での滞留性が改善されている。しかし未だに生体適合性が不十分なため、細網内皮系に取り込まれる割合が多く、更なる改善が求められている。一方、薬物運搬体は、薬物を運搬し、その役目が終了した時点で、速やかに体外に排出されることが好ましい。一般に分子量が 5 万以上の高分子は、腎糸球体からの濾過によりトラップされ、蓄積毒性を発生させる原因となるため、前記例示の薬物運搬体の中にも生体内に蓄積されるものが少なくない。従っ

て、細網内皮系への取り込みを回避し、安全性に優れた高分子微粒子が求められており、未だ生体適合性及び安全性に優れた高分子微粒子は報告されていないのが現状である。

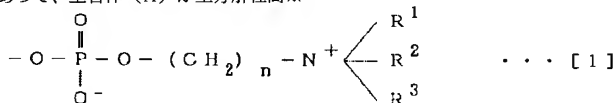
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、生体適合性及び安全性に優れた高分子微粒子およびその製造方法を提供することにある。

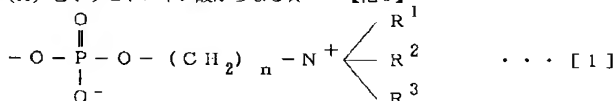
\*



【0006】（ただし、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を示し、同一でも異なる基であってもよく、 $n$ は1～4の整数を示す。）で表わされる側鎖を有する単量体を含む単量体組成物を重合してなる重合体（A）と生分解性高分子（B）からなる高分子微粒子であって、重合体（A）が生分解性高※



【0009】（ただし、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、水素原子又は炭素原子数1～4のアルキル基を示し、同一でも異なる基であってもよく、 $n$ は2の整数を示す。）で表わされる側鎖を有する単量体を含む単量体組成物を重合してなる重合体（A）とポリヒドロキシ酸からなる★



【0012】（ただし、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、水素原子又は炭素原子数1～4のアルキル基を示し、同一でも異なる基であってもよく、 $n$ は1～4の整数を示す。）で表わされる側鎖を有する単量体を含む単量体組成物を重合してなる重合体（A）と生分解性高分子

（B）からなる高分子微粒子の製造方法であって、生分解性高分子（B）を前記重合体（A）に分散させて製造することの特徴とする前記の微粒子の製造方法が提供される。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明の高分子微粒子とは、前記重合体（A）と前記生分解性高分子（B）とからなる微粒子であって、前記重合体（A）が前記生分解性高分子（B）の表面に存在してなる微粒子を言う。「表面に存在してなる微粒子」の意味は、前記重合体（A）が前記生分解性高分子（B）の表面に被覆してなる微粒子、お

\* 【0004】

【課題を解決するための手段】発明者らは、前記問題点に鑑み検討した結果、特定の重合体と生分解性高分子との組み合わせによる高分子微粒子を見だし、本発明を完成させた。本発明によれば、下記一般式（1）

【0005】

【化4】

※分子（B）の表面に存在してなる高分子微粒子が提供される。

【0007】また、本発明によれば、下記一般式（1）

【0008】

【化5】

★高分子微粒子であって、重合体（A）がポリヒドロキシ酸の表面に存在してなる高分子微粒子が提供される。

【0010】さらに本発明によれば、下記一般式（1）

【0011】

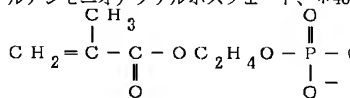
【化6】

よび前記重合体（A）の一部が前記生分解性高分子（B）に入り交じり、かつ微粒子の外層に前記重合体（A）の一部が出ている形を形成する微粒子をも含んで意味する。本発明の高分子微粒子の形状は、球形であることが好ましく、その粒径は、1nm～100、000nmが好ましく、10nm～1、000nmがより好ましい。

【0014】本発明の高分子微粒子に用いる前記の一般式【1】で表わされる基を側鎖に有する単量体は、具体的には分子中に重合性の二重結合と前記の一般式【1】で表される基を有していればよい。該単量体としては、具体的には例えば、2-（メタ）アクリロイルオキシエチル-2'-（トリメチルアンモニオ）エチルホスフェート、3-（メタ）アクリロイルオキシプロピル-2'-（トリメチルアンモニオ）エチルホスフェート、4-（メタ）アクリロイルオキシブチル-2'-（トリメチル

アルアンモノオ) エチルホスフェート、5- (メタ) アクリロイルオキシペンチル-2' - (トリメチルアンモノオ) エチルホスフェート、2- (メタ) アクリロイルオキシエチル-2' - (トリエチルアンモノオ) エチルホスフェート、3- (メタ) アクリロイルオキシプロピル-2' - (トリエチルアンモノオ) エチルホスフェート、4- (メタ) アクリロイルオキシブチル-2' - (トリエチルアンモノオ) エチルホスフェート、5- (メタ) アクリロイルオキシペンチル-2' - (トリエチルアンモノオ) エチルホスフェート、2- (メタ) アクリロイルオキシエチル-2' - (トリプロピルアンモノオ) エチルホスフェート、3- (メタ) アクリロイルオキシプロピル-2' - (トリプロピルアンモノオ) エチルホスフェート、4- (メタ) アクリロイルオキシブチル-2' - (トリプロピルアンモノオ) エチルホスフェート、5- (メタ) アクリロイルオキシペンチル-2' - (トリプロピルアンモノオ) エチルホスフェート、2- (メタ) アクリロイルオキシエチル-2' - (トリブチルアンモノオ) エチルホスフェート、3- (メタ) アクリロイルオキシプロピル-2' - (トリブチルアンモノオ) エチルホスフェート、4- (メタ) アクリロイルオキシブチル-2' - (トリプロピルアンモノオ) エチルホスフェート、5- (メタ) アクリロイルオキシペンチル-2' - (トリブチルアンモノオ) エチルホスフェート、2- (メタ) アクリロイルオキシエチル-4' - (トリメチルアンモノオ) ブチルエチルホスフェート、2- (メタ) アクリロイルオキシエチル-3' - (トリエチルアンモノオ) ブチルホスフェート、2- (メタ) アクリロイルオキシエチル-4' - (トリエチルアンモノオ) ブチルホスフェート、2- (メタ) アクリロイルオキシエチル-3' - (トリプロピルアンモノオ) プロピルホスフェート、2- (メタ) アクリロイルオキシエチル-4' - (トリプロピルアンモノオ) ブチルホスフェート、

【0015】さらに、2-（メタ）アクリロイルオキシエチル-3'-（トリブチルアンモニオ）プロピルホスフェート、2-（メタ）アクリロイルオキシエチル-4'-（トリブチルアンモニオ）ブチルホスフェート、



• • • [ 2 ]

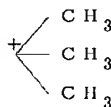
【0018】本発明に用いる重合体（A）は、上記記載の前記一般式（1）で表わされる側鎖を有する単量体と共重合可能な単量体との共重合体からなる重合体であって、共重合可能な該単量体として、例えば、メチル（メ

\* 3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-3'- (トリメチルアンモニオ)プロピルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-4'- (トリメチルアンモニオ)ブチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-3'- (トリエチルアンモニオ)プロピルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-4'- (トリエチルアンモニオ)ブチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-3'- (トリプロピルアンモニオ)プロピルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-4'- (トリプロピルアンモニオ)ブチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-3'- (トリブチルアンモニオ)プロピルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-4'- (トリブチルアンモニオ)ブチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-3'- (トリメチルアンモニオ)プロピルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-4'- (トリメチルアンモニオ)ブチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-3'- (トリエチルアンモニオ)プロピルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-4'- (トリエチルアンモニオ)ブチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-3'- (トリプロピルアンモニオ)プロピルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-4'- (トリプロピルアンモニオ)ブチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-3'- (トリブチルアンモニオ)プロピルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-4'- (トリブチルアンモニオ)ブチルホスフェート等が挙げられる。さらには、一般式〔1〕で示される基が1~2個エステル化されたマレイン酸、フマル酸、イタコン酸の単量体の誘導体等を挙げることができる。

【0016】前記の単量体は、これらの一種ないし二種以上を混合して用いることができる。入手性等の点から、次式で示す2-メタクリロイルオキシエチル-2'-（トリエチルアンモニオ）エチルホスフェート（以下、MPCと略す）が好ましく挙げられる。

【0017】

【化7】



タ) アクリレート、エチル(メタ)アクリレート、プロピル(メタ)アクリレート、ブチル(メタ)アクリレート、ペンチル(メタ)アクリレート、ヘキシル(メタ)アクリレート、ヘプチル(メタ)アクリレート、オクチ

ル(メタ)アクリレート、ノニル(メタ)アクリレート、デシル(メタ)アクリレート等のアルキル(メタ)アクリレート、(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、ジエチル(メタ)アクリルアミド、ジプロピル(メタ)アクリルアミド、ジブチル(メタ)アクリルアミド等の(メタ)アクリルアミド系単量体、スチレン、メチルスチレン等のスチレン系単量体、酢酸ビニル等のビニルエステル系単量体、エチルビニルエーテル、ブチルビニルエーテル等のビニルエーテル系単量体、エチレン、プロピレン、イソブチレン等の炭化

水素系単量体、ジメチルフマレート、ジエチルフマレート、ジプロピルフマレート、ジブチルフマレート、ジペンチルフマレート、ジヘキシルフマレート、ジヘプルフマレート等の2塩基酸エステル系単量体等を挙げることができる。これらの単量体のうち、より好ましくは、アルキル(メタ)アクリレートを挙げることができる。

【0019】本発明に用いる重合体(A)を構成する前記一般式(1)で表わされる側鎖を有する単量体と前記の共重合可能な単量体との組成比は、 $5\text{mol} : 95\text{mol} \sim 95\text{mol} : 5\text{mol}$ であることが望ましく、 $10\text{mol} : 90\text{mol} \sim 90\text{mol} : 10\text{mol}$ であることがより好ましい。前記一般式(1)で表わされる側鎖を有する単量体が $5\text{mol} \%$ より少ないと、生体適合性が発現しにくく、 $95\text{mol} \%$ より多いと微粒子を形成しにくくなるため好ましくない。

【0020】本発明に用いる重合体(A)の分子量は、 $1,000 \sim 1,000,000$ であることが望ましく、 $5,000 \sim 500,000$ がより好ましい。特に薬物運搬体として用いる場合には $5,000 \sim 50,000$ を用いることが好ましい。分子量が $1,000$ より小さい場合は、微粒子の安定性が低くなり、 $1,000,000$ を越える分子量のものは製造が困難であるため好ましくない。

【0021】本発明の高分子微粒子に用いる生分解性高分子(B)としては、例えば、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリグリセリン酸、ポリタルトロン酸、ポリリンゴ酸、ポリ酒石酸、および上記ポリヒドロキシ酸の共重合体、グリコドローラクチン共重合体、ポリp-ジオキサノン、グリコドートリメチレンカーボネート共重合体、ポリ(アミド-ウレタン)、ポリ(ε-アミノヘキサ酸)、ポリウレア、ポリアンヒドリド、ポリ(アミド-エナミン)、ポリホスファゼン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリアクリル酸エステル類、蛋白質、セルロース、デンプン等を挙げることができる。より好ましくは、ポリヒドロキシ酸を挙げることができる。

【0022】本発明に用いる生分解性高分子(B)の分子量は、 $1,000 \sim 1,000,000$ であることが望ましく、特に $5,000 \sim 500,000$ が好ましい。分子量が $1,000$ より小さい場合は、高分子微粒

子の安定性が低くなる傾向にあり、 $1,000,000$ より大きい場合は高分子微粒子の調整が困難である。

【0023】本発明の高分子微粒子は、重合体(A)水溶液中で生分解性高分子(B)溶液を分散させることにより製造することができる。重合体(A)の濃度は、 $1\text{ppm} \sim 100,000\text{ppm}$ が好ましく、特に $100\text{ppm} \sim 10,000\text{ppm}$ が望ましい。 $1\text{ppm}$ より少ないと、濃度が希薄なため操作が煩雑となり、 $100,000\text{ppm}$ より多いと微粒子の調整が困難である。

【0024】生分解性高分子(B)溶液を調整するためには、溶媒を使用することが好ましく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、アセトン、メチルエチルケトン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、酢酸ブチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、水等を好ましく挙げることができる。

【0025】生分解性高分子(B)の濃度は、 $0.001\text{重量}\% \sim 50\text{重量}\%$ が好ましく、 $0.01\text{重量}\% \sim 10\text{重量}\%$ が望ましい。 $0.001\text{重量}\%$ より低い濃度では、濃度が希薄なため操作が煩雑となり、 $50\text{重量}\%$ より高い濃度では、微粒子の調整が困難となる。生分解性高分子溶液(B)を重合体(A)水溶液中に分散させる方法としては、一般に用いられる乳化、分散方法を用いることができる。また生分解性高分子(B)溶液を調整するために用いた溶媒は、留去、透析等を用いて容易に除去することが可能である。

【0026】

【発明の効果】本発明の高分子微粒子は、一般式(1)で表わされる側鎖を有する単量体を重合成分として含む重合体(A)と生分解性高分子(B)からなり、重合体(A)が生分解性高分子(B)の表面に存在するため一般式(1)で表わされる側鎖を有する単量体に起因する優れた生体適合性を発現することができる。さらに生分解性高分子(B)は、生体内において分解されるため、安全性に優れている。したがって、生体適合性および安全性を兼ね備えた高分子微粒子を提供することができる。

【0027】

【実施例】以下、実施例によって詳細に説明する。なお、用いた分析装置、測定方法はつぎのとおり。

1. 重合体中のMPC含量(モル%)の測定;  $^1\text{H-MNR}$ の測定からMPC由来の $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、およびn-ブチルメタクリレートのブチル基の $-\text{CH}_2$ から算出した。

2. ゼータ電位の測定; 微粒子のゼータ電位の測定は、機種; ゼータ電位測定機、大塚電子製ELS-800、泳動溶媒はリン酸生理食塩水を用いて行った。

3. 微粒子の粒径の測定; 微粒子の粒径の測定1; 原子

## 間力顕微鏡

機種；セイコー電子工業製、走査型プローブ顕微鏡、システムSPI-3800。

条件；カンチレバーSI-DF20使用、  
方法；微粒子をガラス板上に分散した後、DFMモードで観察した。

## 微粒子の粒径の測定2；電子顕微鏡

機種；日本電子製、JSM-5400、  
条件；微粒子をオスミウム酸で染色しカーボン蒸着した後観察した。

4. 微粒子の濃度測定；機種；水晶発信子（北斗電工製）を用いて振動数より濃度を測定し、算出した。

5. 牛血清アルブミン中の $\alpha$ -ヘリックス含量の測定；  
機種；日本分光製、JASCO J-720W

条件；222nmにおける円二色性(CD)スペクトルで測定した。

## 【0028】合成例1

エタノール中に、2-（メタクリロイルオキシ）エチル-2-（トリメチルアンモニオ）エチルホスフェート（以下MPCと略記）とn-ブチルメタクリレート（以下BMAと略記）との単量体組成物（30/70；モル%）を1モル/リットル、さらに重合開始剤としてアゾビスイソプロピロニトリルを5ミリモル/リットルの濃度に調整し、60℃で2時間重合した。反応終了後、反応混合物をエーテルに滴下し、沈殿した共重合体をろ別し、残留単量体を除去した後、減圧乾燥し、MPC-BMA共重合体（以下PMBと略記する）を得た。得られたPMBの分析結果を以下に示した。

収率；70重量%

共重合体中のMPC含量；30モル%

IR (cm<sup>-1</sup>)；2800~3000, 1730, 1400, 1200

分子量； MW=68,000

## 【0029】実施例1

合成例1により合成したPMBを蒸留水に溶解させ、1mg/mLの濃度に調整した。次にポリ-L-乳酸（PLA-0020、和光純薬製、重量平均分子量=20,000）20mgを塩化メチレン2mLに溶解させた。PMB水溶液を氷浴中に漬け、400rpmで攪拌しながら、上記のポリ乳酸の塩化メチレン溶液を1滴ずつ滴下した。滴下終了後、超音波処理装置（BRANSON SONIC POWER COMPAN製）にて30分間処理を行った。減圧下で塩化メチレンを留去した後、遠心分離（10300G, 30分間）により粒子を

沈降させた。上澄みを除き、蒸留水を40mL加え、粒子を再分散させた後、遠心分離（10300G, 30分間）により粒子を沈降させた。同様の操作を合計3回繰り返し、高分子微粒子を得た。得られた高分子微粒子を分散させ、水晶発信子（北斗電工製）を用いて振動数を測定し微粒子の濃度を算出した。又得られた微粒子の粒径を、原子間力顕微鏡および電子顕微鏡を用いて測定した。さらに微粒子のゼータ電位測定を行った。

高分子微粒子の収率；10%

10 高分子微粒子の粒径；約100nm

ゼータ電位；-10mV

上記測定の結果、粒子が球状で、粒子表面にトリメチルアンモニオエチルホスフェート基の存在していることが明らかとなった。

## 【0030】実施例2

実施例1で用いたPMB水溶液濃度を0.5mg/mLに変更した以外は、実施例1と同様な操作を行って目的の高分子微粒子を得た。

高分子微粒子の収率；10%

20 高分子微粒子の粒径；約160nm

ゼータ電位；-10mV

実施例1と同様、粒子が球状で、粒子表面にトリメチルアンモニオエチルホスフェート基の存在していることが明らかとなった。

## 【0031】実施例3

実施例1で用いたPMB水溶液濃度を0.1mg/mLに変更した以外は、実施例1と同様な操作を行って目的の高分子微粒子を得た。

高分子微粒子の収率；10%

30 高分子微粒子の粒径；約170nm

ゼータ電位；-10mV

実施例1と同様、粒子が球状で、粒子表面にトリメチルアンモニオエチルホスフェート基の存在していることが明らかとなった。

## 【0032】参考例1

牛血清アルブミンのリン酸バッファー水溶液（濃度0.1mg/mL）に実施例1にて調整した高分子微粒子を添加し、37℃で3時間インキュベートした。処理後に牛血清アルブミンの円二色性スペクトルを測定し、牛血清アルブミン中の $\alpha$ -ヘリックスの含有量を求めた。その結果を表1に示した。

## 【0033】

【表1】

表 1

単位 ; %

| 高分子微粒子濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | $\alpha$ -ヘリックスの含有量 |      |
|---|---------------------|------|
|   | 0 時間                | 3 時間 |
| 0                                       | 4.7                 | 4.7  |
| 0.1                                     | 4.6                 | 4.5  |
| 1                                       | 4.5                 | 4.5  |
| 10                                      | 4.4                 | 4.6  |

【0034】以上の結果から、牛血清アルブミン中の $\alpha$ ヘリックスの含有量は、高分子微粒子の濃度に影響されないことが明らかとなり、生体適合性を有していると言

\* 【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、実施例1の電子顕微鏡写真である。

【図2】 図2は、実施例1の原子間力顕微鏡写真である。

【図1】

【図2】



図 1 実施例1の電子顕微鏡写真

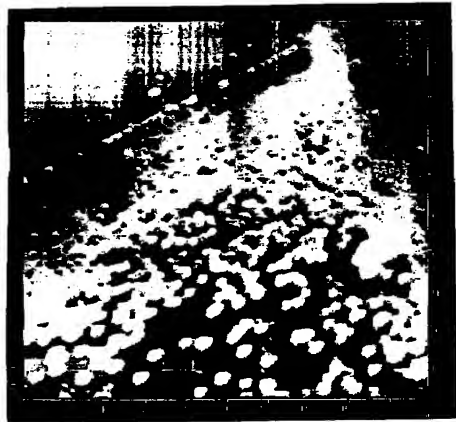


図 2 実施例1の原子間力顕微鏡写真